

# 2014 年韶关市 328 例新生儿 *GJB2*、*SLC26A4* (*PDS*)、*GJB3*、*MT-RNR1* (*12SrRNA*) 耳聋基因突变调查

蓝培基<sup>1</sup>, 陈亚军<sup>2</sup>, 刘毅<sup>1</sup>, 吴良银<sup>3</sup>, 康健<sup>2</sup>, 陈贤艺<sup>1</sup>, 余满<sup>1</sup>

1. 韶关学院医学院, 广东 韶关 512026; 2. 韶关市妇幼保健院; 3. 粤北人民医院检验科

**摘要:** **目的** 研究韶关新生儿 *GJB2*、*SLC26A4* (*PDS*)、*GJB3*、*MT-RNR1* (*12SrRNA*) 耳聋基因突变情况。 **方法** 对 2014 年韶关市妇幼保健院出生的 328 例新生儿采集足跟血, 利用飞行时间质谱技术对 *GJB2*、*SLC26A4* (*PDS*)、*GJB3*、*MT-RNR1* (*12SrRNA*) 4 个基因的 20 个高发突变位点进行检测。 **结果** 4 个基因在 328 份标本中有突变的有 25 例, 突变率为 7.62%。*GJB2* 突变的有 6 例, 突变率为 1.83%。*SLC26A4* (*PDS*) 突变的有 12 例, 突变率为 3.66%。*MT-RNR1* (*12SrRNA*) 突变的有 7 例, 突变率为 2.13%。在 328 例检测新生儿中未检测出 *GJB3* 的突变。 **结论** 2013 年韶关新生儿 *GJB2*、*SLC26A4* (*PDS*)、*GJB3* 和 *MT-RNR1* (*12SrRNA*) 突变率低于全国平均水平。突变率最高的位点是 IVS7-2A>G 位点, 突变率为 3.05%。

**关键词:** 耳聋; 基因突变; 韶关

**中图分类号:** R764.43 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2016)07-0829-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2016.07.018

## Mutations of deafness genes *GJB2*, *SLC26A4* (*PDS*), *GJB3* and *MT-RNR1* (*12SrRNA*) in 328 neonates in Shaoguan City

**基金项目:** 韶关市科技局科研项目 (编号: 2014CX/K330); 韶关市卫计局科研项目 (编号: Y14084)

**作者简介:** 蓝培基 (1983-), 男, 硕士, 讲师, E-mail: 393545950@qq.com。

朋友<sup>[14-15]</sup>。同时做好以下几方面工作: 科学饮食, 保持营养均衡; 合理作息, 生活规律; 优化居住环境; 积极参加公司安排的体检, 从而预防亚健康状况的发生, 提高生活质量<sup>[16]</sup>。

综上所述, 亚健康状况广泛存在于不同职业的人群中, 其中从事医疗卫生及教育工作的人群更为常见, 并且以 40 岁以上的女性人群更为多见。根据亚健康状况的相关影响因素展开健康教育, 养成良好的生活与行为习惯, 积极调整工作状态, 预防亚健康状态的出现。

### 参考文献

- [1] 袁萍, 唐亚丽, 于雪芳. 江门市居民亚健康状况及其影响因素分析[J]. 中国公共卫生, 2012, 28(6): 844-847.
- [2] Wu HJ, Xu JT, Lu LM, et al. Facial spectrum and color characteristics of five viscera reflecting on the face in sub-health status[J]. Chin J Integr Med, 2012, 10(1): 59-66.
- [3] 张冀东, 孙贵香, 刘伟, 等. 大学生亚健康中医证候问卷调查表的设计与评价初探[J]. 湖南中医药大学学报, 2015, 35(2): 69-72.
- [4] 李园园. 我国健康管理发展现状与前景展望[J]. 实用心脑血管病杂志, 2010, 18(11): 1723-1725.
- [5] Bunkenborg M. Subhealth: questioning the quality of bodies in contemporary China[J]. Med Anthropol, 2014, 33(2): 128-143.
- [6] Wang TF, Wang JJ, Xue XL, et al. Distribution characteristics of traditional Chinese medicine syndromes and their elements in people with

- subhealth fatigue[J]. Chin J Integr Med, 2010, 8(3): 220-223.
- [7] 王怀岐, 金颖, 胡晓斌, 等. 甘肃省城市 5 类职业人群亚健康状况分布及影响因素分析[J]. 中国全科医学, 2012, 15(10): 1167-1169.
- [8] 黄彦, 黄伟, 张太君, 等. 亚健康抑郁倾向人群的中医辨识及影响因素分析[J]. 重庆医学, 2013, 42(3): 315-317.
- [9] 徐华丽, 张翔, 陆艳, 等. 广东省城镇居民生存质量与亚健康的相关分析[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2014, 23(5): 442-444.
- [10] 黄鹏, 胡晓娟, 谢鸿康, 等. 躯体亚健康流行病学调查及相关因素分析[J]. 广东医学, 2013, 34(7): 1112-1114.
- [11] 高福佳, 刘维珍, 冯振翼. 某高校教职工亚健康现状及影响因素分析[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2012, 15(6): 880-882.
- [12] 陈利芬, 杜合英, 成守珍, 等. 不同工作环境、工作压力和工作强度护士亚健康状况分析[J]. 中国职业医学, 2012, 39(5): 432-434.
- [13] 虞安写, 严征, 彭安辉, 等. 医务人员工作倦怠与亚健康的关系探讨[J]. 中国卫生事业管理, 2014, 31(12): 945-948.
- [14] 邹艳玲, 冯丹丹, 李红霞. 郑州市社区居民亚健康人群综合评价指标体系建立及干预措施研究[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(17): 243-244.
- [15] 李庆辉, 曾朝辉, 谭碧峰, 等. 某高校大学生疲劳性亚健康状况及影响因素分析[J]. 实用预防医学, 2013, 20(10): 1223-1224, 1228.
- [16] 王艳华, 王瑛, 曾勇, 等. 萍乡市安源区社区居民亚健康状况调查分析[J]. 现代预防医学, 2014, 41(21): 3909-3911.

收稿日期: 2015-12-10

LAN Pei-ji\*, CHEN Ya-jun, LIU Yi, WU Liang-yin, KANG Jian, CHEN Xian-yi, YU Man

\* Medicine College of Shaoguan University, Shaoguan, Guangdong 512026, China

**Abstract:** **Objective** To study the mutations of deafness genes *GJB2*, *SLC26A4*(*PDS*), *GJB3* and *MT-RNR1*(*12SrRNA*) among neonates in Shaoguan City. **Methods** Samples of heel blood were collected from 328 neonates born in Maternal and Child Health Hospital of Shaoguan City in 2014. Matrix-assisted Laser Desorption -Ionization Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF-MS) was employed to detect the 20 high mutation sites of 4 deafness-related genes *GJB2*, *SLC26A4* (*PDS*), *GJB3* and *MT-RNR1* (*12SrRNA*). **Results** Among 328 neonates, 25 (7.62%) were detected with gene mutations, which included 6 (1.83%) cases of *GJB2* gene mutation, 12 (3.66%) cases of *SLC26A4* (*PDS*) gene mutation and 7 (2.13%) cases of *MT-RNR1* (*12SrRNA*) gene mutation. *GJB3* gene mutation was not detected in the 328 neonates. **Conclusions** The mutation rates of *GJB2*, *SLC26A4* (*PDS*), *GJB3* and *MT-RNR1* (*12SrRNA*) among the neonates in Shaoguan City are below the national average. The IVS7-2A>G is the most common mutation, with the mutation rate of 3.05%.  
**Key words:** Deafness; Gene mutation; Shaoguan

先天性耳聋是导致语言交流障碍的常见致残性疾病之一,已成为全球关注的重大公共卫生问题。新生儿中双侧先天性耳聋发生率约在 1‰~3‰<sup>[1-3]</sup>,我国 2008-2010 年先天性听力障碍发生率分别为 1.99‰、2.15‰ 和 2.19‰,呈逐年上升<sup>[4]</sup>。目前已在西方发达国家及我国部分城市实施的新生儿听力筛查证明,早期发现、诊断和早期干预康复,90%以上的先天性听力障碍患儿可以获得正常交流的能力和正常人一样生活。耳聋按照是否合并了其他系统的病变,可分为非综合征型耳聋(non-syndrome hearing loss, NSHL)和综合征型耳聋。大部分非综合征型耳聋为单基因病,其中主要是单个基因双等位基因突变导致<sup>[5]</sup>,具有高度的遗传异质性,遗传方式多为常染色体隐性遗传,占遗传性耳聋的 80%<sup>[6]</sup>。国内分子流行病学调查显示,目前已鉴定的相关基因至少 44 个,最常见的致病基因是 *GJB2*(*connexin 26*),位于 13q11-12,碱基缺失与先天性中至重度耳聋有关<sup>[7]</sup>。*SLC26A4*(*PDS*),位 7q22-31.1,突变与大前庭水管综合征有关<sup>[8]</sup>。*MT-RNR1*(*12SrRNA*),位于 mtDNA,突变与药物性耳聋有关<sup>[9]</sup>。耳聋致病基因 *GJB3* 位于 1 号染色体短臂 33-35 区,*GJB3* 基因编码的连接蛋白 31,突变可以引起常染色体遗传性 NSHL。本研究通过对韶关新生儿进行耳聋基因检测,分析 *GJB2*、*GJB3*、*SLC26A4*、*MT-RNR1*(*12SrRNA*) 的基因编码区域基因突变情况,为开展遗传咨询工作打下基础。

1 对象与方法

1.1 调查对象 研究对象为 2014 年韶关市妇幼保健院出生的 328 例新生儿(由于费用和其它原因,愿意进行耳聋基因检测的只有 328 例),男孩 183 例,女孩 145 例。调查 328 例新生儿家族病史及相关信息。在监护人知情同意下签定协议后进行采集血液与耳聋基

因检测。  
1.2 研究方法 对 328 例新生儿填写采血卡和登记采血个案,必须将新生儿及采血信息完整而准确地填在采血卡上,所提供的联系地址和电话必须是有效的。确定新生儿出生 72 h 且充分哺乳 6 次。用 75%酒精棉签消毒针刺部位,待酒精挥发干净后,用一次性采血针采集足跟血,用干棉签拭去第一滴血,从第二滴开始取血,分别充满 3 个 1 cm 大的血圈。血样采集后,装于特制塑料袋内及时送达深圳华大基因医学有限公司耳聋基因检测中心。利用飞行时间质谱技术(MALDI-TOF-MS)对 *GJB2*、*SLC26A4* (*PDS*)、*GJB3*、*MT-RNR1*(*12SrRNA*) 4 个基因的 20 个位点进行高发突变位点检测。*GJB2* 检测位点有 35delG、167delT、176-191del16GCTGCAAGAACGTGTG、235delC、299-300delAT、*SLC26A4*(*PDS*) 检测位点有 281C>T、589G>A、1174A>T、1226G>A、1229C>T、1975G>C、2027T>A、2162C>T、2168A>G、IVS7-2A>G、IVS15+5G>A、*MT-RNR1*(*12SrRNA*) 检测位点有 1494C>T、1555A>G、*GJB3* 的检测位点有 538C>T、547G>A。

2 结果

4 个耳聋基因 20 个突变位点在 328 例新生儿中检出情况见表 1。*GJB2* 299-300delAT 杂合突变 1 例、*GJB2* 235delC 杂合突变 5 例、*SLC26A4*(*PDS*) 2168A>G 杂合突变 1 例、*SLC26A4*(*PDS*) IVS7-2A>G 杂合突变 10 例、*SLC26A4*(*PDS*) 1226G>A 杂合突变 1 例、*MT-RNR1*(*12SrRNA*) 1555A>G 纯合突变 2 例、*MT-RNR1*(*12SrRNA*) 1555A>G 异质性突变 4 例、*MT-RNR1*(*12SrRNA*) 1494C>T 异质性突变 1 例。

表 1 4 个耳聋基因 20 个突变位点在 328 例新生儿中检出情况

基因	突变类型	例数	阳性检出率(%)
<i>GJB2</i>	299-300delAT 杂合突变	1	0.30

续表 1

基因	突变类型	例数	阳性检出率(%)
	235delC 杂合突变	5	1.52
SLC26A4( <i>PDS</i> )	2168A>G 杂合突变	1	0.30
	IVS7-2A>G 杂合突变	10	3.05
	1226G>A 杂合突变	1	0.30
MT-RNR1(12SrRNA)	1555A>G 纯合突变	2	0.61
	1555A>G 异质性突变	4	1.22
	1494C>T 异质性突变	1	0.30
GJB3	0	0	0.00

### 3 讨论

本研究是韶关地区首次对韶关新生儿 *GJB2*、*SLC26A4*(*PDS*)、*GJB3*、*MT-RNR1*(12SrRNA) 耳聋基因突变分析。328 份标本在 4 个基因中有突变的有 25 例,突变率为 7.62%。*GJB2* 突变的有 6 例,突变率为 1.83%。*SLC26A4*(*PDS*) 突变的有 12 例,突变率为 3.66%。*MT-RNR1*(12SrRNA) 突变的有 7 例,突变率为 2.13%。在 328 例检测新生儿中未检测出 *GJB3* 的突变。

本研究结果提示韶关新生儿耳聋基因突变率最高的是 *SLC26A4*(*PDS*) 基因的 IVS7-2A>G 位点,突变率为 3.05%,其次是 *GJB2* 基因的 *GJB2* 235delC 位点,突变率为 1.52%。第三是 *MT-RNR1*(12SrRNA) 的 1555A>G 位点,突变率为 1.22%。第三是 *MT-RNR1*(12SrRNA) 基因的 1555A>G 位点,突变率为 0.61%。*GJB2* 基因的 299-300delAT 位点、*SLC26A4*(*PDS*) 基因的 2168A>G 位点和 1226G>A 位点、*MT-RNR1*(12SrRNA) 基因的 1494C>T 位点,他们均为 0.30%。

*SLC26A4* 基因编码氯-碘离子转运蛋白 Pendrin, 表达于甲状腺、肾脏和内耳。*SLC26A4* 基因突变可导致常染色体隐性耳聋 DFNB4 和 Pendred 综合征(患者有神经性聋)<sup>[10]</sup>。*SLC26A4* 基因的突变谱具有较大的种族和地区的差异性,本研究结果提示新生儿耳聋基因突变主要是 *SLC26A4* 基因。解放军总医院戴朴教授课题组<sup>[11]</sup>在 284 名聋校非综合征耳聋患者中发现 *SLC26A4* 突变率为 13.73%(高于本研究的 3.66%)。

从 Connexins and Deafness Homepage 数据库中查得 *GJB2* 至少有 111 种突变可引起非综合征型耳聋,包括 9 种显性突变,92 种隐性突变,10 种未知突变<sup>[12]</sup>。*GJB* 常见的突变主要是编码区的 35delG、167delT、176-191del16GCTGCA AGAACGTGTG、235delC、299-300delAT 五个位点。本研究提示韶关新生儿的 *GJB2* 突变主要是 299-300delAT 杂合突变和

235delC 杂合突变。戴朴等<sup>[13]</sup>研究表明,中国人群中 *GJB2* 总突变检测率为 18.16%。刘振等<sup>[14]</sup>对广东省佛山市某特殊学校耳聋患者进行调查研究,*GJB2* 基因杂合突变率为 3.89%(高于本研究的 1.83%)。

线粒体 DNA 突变可通过母亲传给后代,多数与氨基糖甙类药物致聋有关,其中 1555A>G、1494 C>T 突变是引起母系遗传性耳聋最常见的突变。戴朴教授课题组<sup>[13]</sup>在对全国 18 个不同省份聋校的 2 016 例 NSHI 患者的筛查结果显示 *MT-RNR1*(12SrRNA) A1555G 点突变的检出率为 2.83%(本研究 *MT-RNR1*(12SrRNA)1555A>G 突变率为 1.83%)。

### 参考文献

[1] 戴朴,朱秀辉,袁永一,等. Pendred 综合征基因热点突变筛查赤峰市聋哑学校大前庭水管综合征患者[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2006, 41(7):497-500.

[2] Wang QJ, Zhao YL, Rao SQ, et al. Newborn hearing concurrent gene screening can improve care for hearing loss: a study on 14,913 Chinese newborns[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2011, 75(10):535-542.

[3] van Camp G, Willems PJ, Smith RJ. Nonsyndromic hearing impairment: unparalleled heterogeneity [J]. Am J Hum Genet, 1997, 60(23):758.

[4] 中华人民共和国卫生部. 中国出生缺陷防治报告[R]. 卫生部, 2012:1-25.

[5] Hilgert N, Smith RJH, van Camp G. Forty-six genes causing nonsyndromic hearing impairment; which ones should be analyzed in DNA diagnostics[J]. Mutat Res, 2009, 681(2/3):189-196.

[6] 李建瑞,刘涛,严江伟,等. 散发性耳聋 *GJB2* 基因突变分析[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2011, 25(1):33-36.

[7] Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP, et al. Connexin 26 mutations in hereditary nonsyndromic sensorineural deafness[J]. Nature, 1997, 387(6628):80-83.

[8] 臧雯. Mondini 畸形及前庭导水管扩大综合征相关 *SLC26A4* 基因突变类型和临床表型相关性研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2014.

[9] 李海峰,陈智斌,邢光前. 两个线粒体 12S rRNA C1494T 突变及药物性耳聋家系的分子遗传学研究[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2011, 56(5):720-722.

[10] van Laer L, Cryns K, Smith R J, et al. Nonsyndromic hearing loss [J]. Ear Hear, 2003, 24(4):275-288.

[11] Yuan Y, You Y, Huang D, et al. Comprehensive molecular etiology analysis of nonsyndromic hearing impairment from typical areas in China [J]. J Transl Med, 2009, 35(7):79.

[12] Ballana E, Ventayol M, Rabionet R, et al. Connexins and deafness homepage [EB/OL] [2015.9.1]. [2014-10-31]. <http://www.crg.es/deafness>.

[13] 戴朴,刘新,于飞,等. 18 个省市聋校学生非综合征性聋病流行病学研究[J]. 中华耳科学杂志, 2006, 4(1):1-5.

[14] 刘振,虞幼军,王跃进,等. 佛山地区耳聋儿童 *GJB2* 235delC 突变和 *mtDNA* A1555G 突变的研究[J]. 中华耳科学杂志, 2006, 4(3):227-230.

收稿日期:2015-10-09